

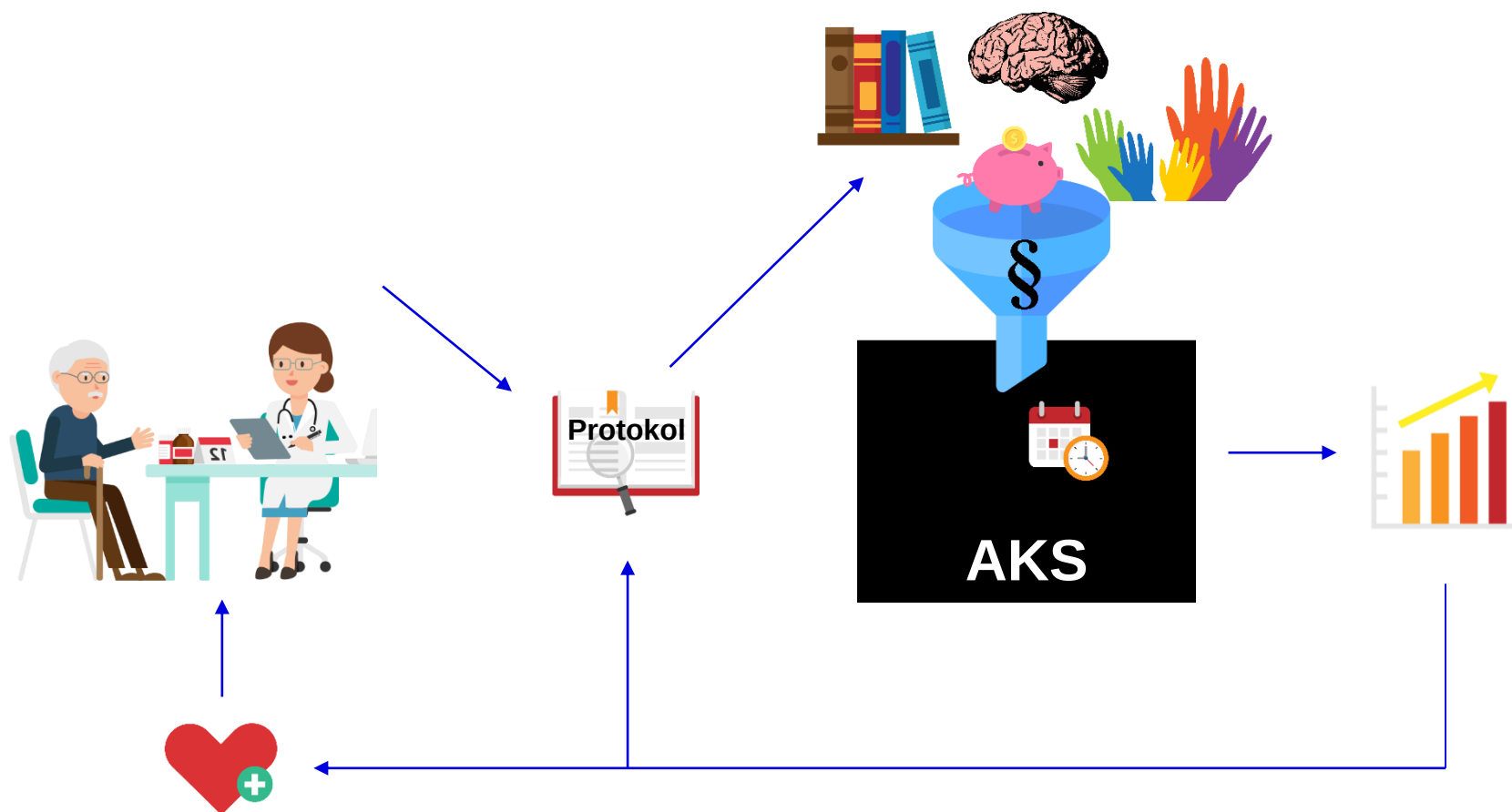
Protokol akademické klinické studie

Průvodce na cestě od myšlenky k publikaci

Mgr. Jana Merhautová, Ph.D.

jmerhaut@med.muni.cz

Akademická klinická studie



Komu protokol slouží?

Kdo s ním pracuje, kdo jej čte?	
Klinický tým	Zkoušející lékaři, studijní sestry, studijní koordinátoři
Administrativně-analytický tým	Národní koordinátor, PM, data manažer, statistik, PhV pracovník, spolupracující vědci-nelékaři
Posuzovatelé	SÚKL, EK
Kontroloři	Monitor, auditoři SÚKL, EK, zadavatele
Odborná veřejnost, vědecká obec	Editoři a <i>peer-reviewers</i> časopisů, ostatní výzkumné týmy

Co protokol je a co není?

- ✓ Technický dokument
- ✓ Praktický návod
- ✓ Podklad pro publikaci

- × Vědecký článek
- × Review
- × Kvalifikační práce

- ✓ Soustředěný na cíl/hypotézu
- ✓ Stručný, ale výstižný
- ✓ Logicky uspořádán
- ✓ Snadná orientace
- ✓ Co, proč a jak provádět

- × Narativní
- × Historie „od Adama“
- × Nadbytek detailů, které s cílem KH nesouvisejí

Povinné náležitosti protokolu

- Vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách KH LP
- <http://www.sukl.cz/leciva/pokyny-a-formulare-2> → K LH-8
 - × Nejde o šablonu
 - × Informace jsou nelogicky uspořádané
 - × Protokol vytvořený přesně dle K LH-8 je nepřehledný
 - × Chaotický protokol = zmatení zkoušející = rizikové KH

Doporučené postupy

Pro KH:

- **SPIRIT 2013 Statement:** defining standard protocol items for clinical trials (*Ann Intern Med.* 2013; 158 (3): 200–207)

Jiné typy studií:

- Lze vycházet z *guidelines* pro publikování výsledků
- <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>

Table 1. SPIRIT 2013 Checklist: Recommended Items to Address in a Clinical Trial Protocol and Related Documents*

Section/Item	Item Number	Description
Administrative information		
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry.
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set (Appendix Table , available at www.annals.org)
Protocol version	3	Date and version identifier
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors
	5b	Name and contact information for the trial sponsor
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating center, steering committee, end point adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see item 21a for DMC)
Introduction		
Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention
	6b	Explanation for choice of comparators
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses
Trial design	8	Description of trial design, including type of trial (e.g., parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (e.g., superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)
Methods		
Participants, interventions, and outcomes		
Study setting	9	Description of study settings (e.g., community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centers and individuals who will perform the interventions (e.g., surgeons, psychotherapists)
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (e.g., drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (e.g., drug tablet return, laboratory tests)
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (e.g., systolic blood pressure), analysis metric (e.g., change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (e.g., median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended

Struktura protokolu KH

Tematická část	Obsah
Úvod	Zdůvodnění KH, souhrn informací z preklin. a klin. výzkumu, rizika a přínosy pro pacienta
Cíle	Účel/hypotéza, cíle (<i>outcomes</i>) a sledované parametry (<i>endpoints</i>)
Design	Popis designu, počet ramen, randomizace, zaslepení (vč. postupů, techniky)
Studijní populace	Zařazovací a vyřazovací kritéria, předčasné ukončení účasti, kritéria pro ukončení KH, pro zastavení náboru
Hodnocené LP	Registrované/neregistrované – různé náležitosti, použití a popis placeba, zneškodňování LP, evidence spotřeby/ <i>compliance</i>

Struktura protokolu KH

Tematická část	Obsah
Průběh KH	Schéma podávání léčby a možné modifikace, konkomitantní povolená a zakázaná medikace, záchranná léčba, přehled a popis návštěv, vyšetření, odběrů (+ grafické schéma, tabulka)
Hodnocení účinnosti	Cíle (<i>outcomes</i>) a sledované parametry (<i>endpoints</i>) se vztahem k účinnosti, definice, vysvětlení, návody, popis dotazníků, VAS...
Hodnocení bezpečnosti	Definice, sledování, hlášení a zaznamenávání AE v KH, výjimky, postupy, formuláře, problematika těhotenství + cíle (<i>outcomes</i>) a sledované parametry (<i>endpoints</i>) se vztahem k bezpečnosti

Struktura protokolu KH

Tematická část	Obsah
Statistika	Popis metod k analýze cílů, hladina významnosti, postup výpočtu velikosti vzorku, postup nakládání s chybějícími daty, odchylky od plánu
Kontrola a ochrana dat, jištění jakosti	Způsob zadávání dat, popis činnosti monitorů, auditorů a závazek spolupráce zkoušejícího
Etické aspekty	Zranitelné subjekty, typy IS, postup získání IS
Pojištění, financování	Pojišťovna, instituce a identifikační číslo grantu
Reference	Přehled odkazů na literaturu
Přílohy	<i>Flow-chart</i> (tabulka průběhu KH), značení štítků s medikací, dotazníky, VAS aj.

Modifikace struktury protokolu

- Adaptace na konkrétní projekt
 - KH raných fází
 - Non-RCT, otevřené studie...
 - „*Master protocol*“ trials – basket, umbrella...
 - Neintervenční, observační studie, registry
- Pomůžte: <http://www.equator-network.org>
- Zdravotnický prostředek?
- Léčebná metoda?

Klinické studie „bez léčiv“

Zdravotnický prostředek

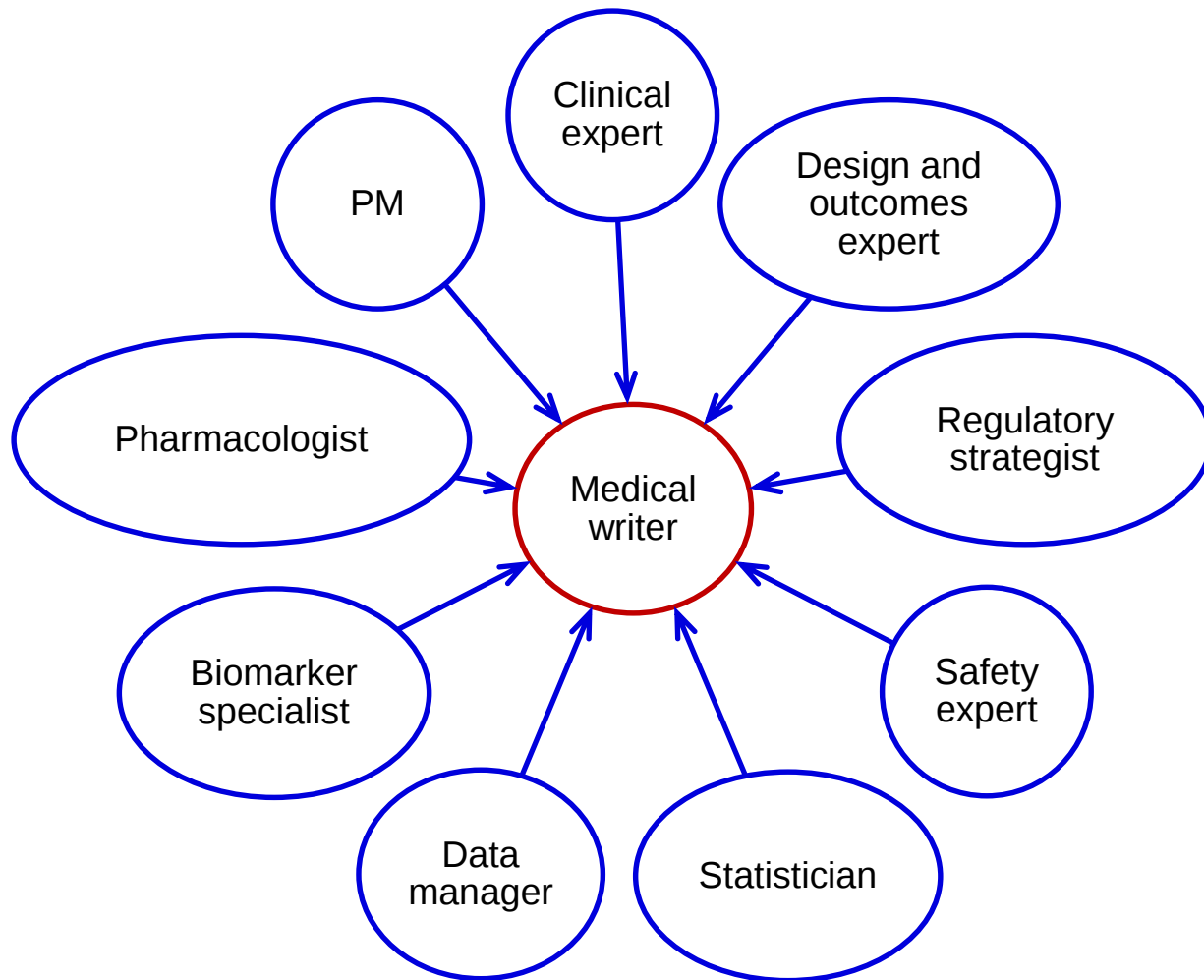
- Zákon č. 268/2014 Sb. o zdravotnických prostředcích
- Norma ISO 14155 **Klinické zkoušky zdravotnických prostředků pro humánní účely – Správná klinická praxe**
 - Plán klinické zkoušky (posuz. SÚKL, EK)

Léčebná metoda (zavedená vs. nezavedená)

- Helsinská deklarace, aktualizace 2013
- Zákon č. 373/2011 Sb. o specifických léčebných službách
- Hlava III, § 35 – Žádost o udělení povolení k ověřování nezavedené metody (posuz. Min. zdravotnictví)

Jak se protokol tvoří?

Ve velké farmaceutické firmě



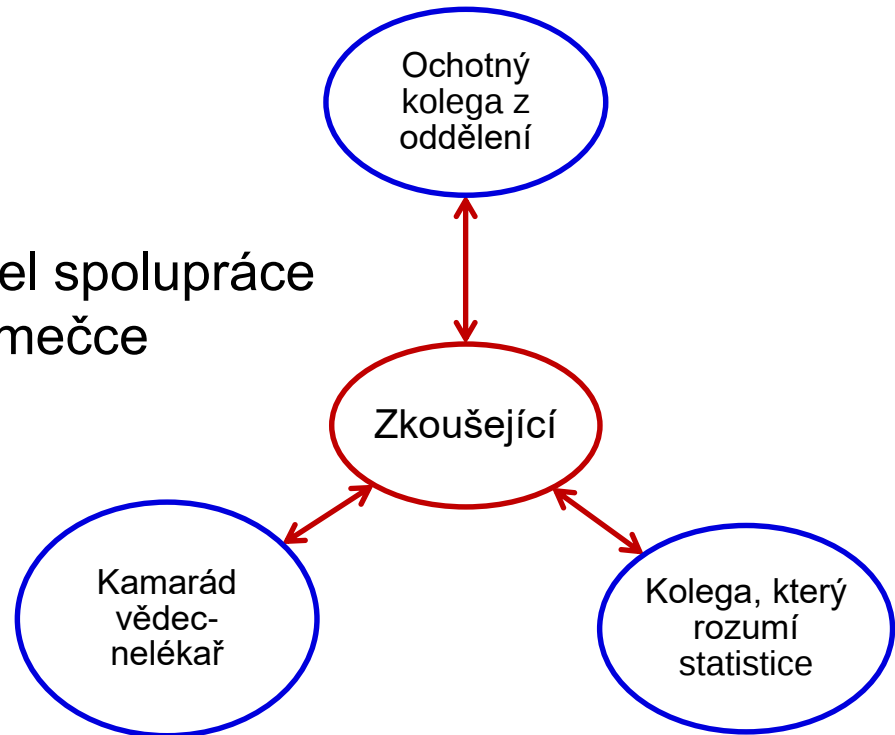
Jak se protokol tvoří?

V prostředí českého zdravotnického zařízení

Model vlk-samotář



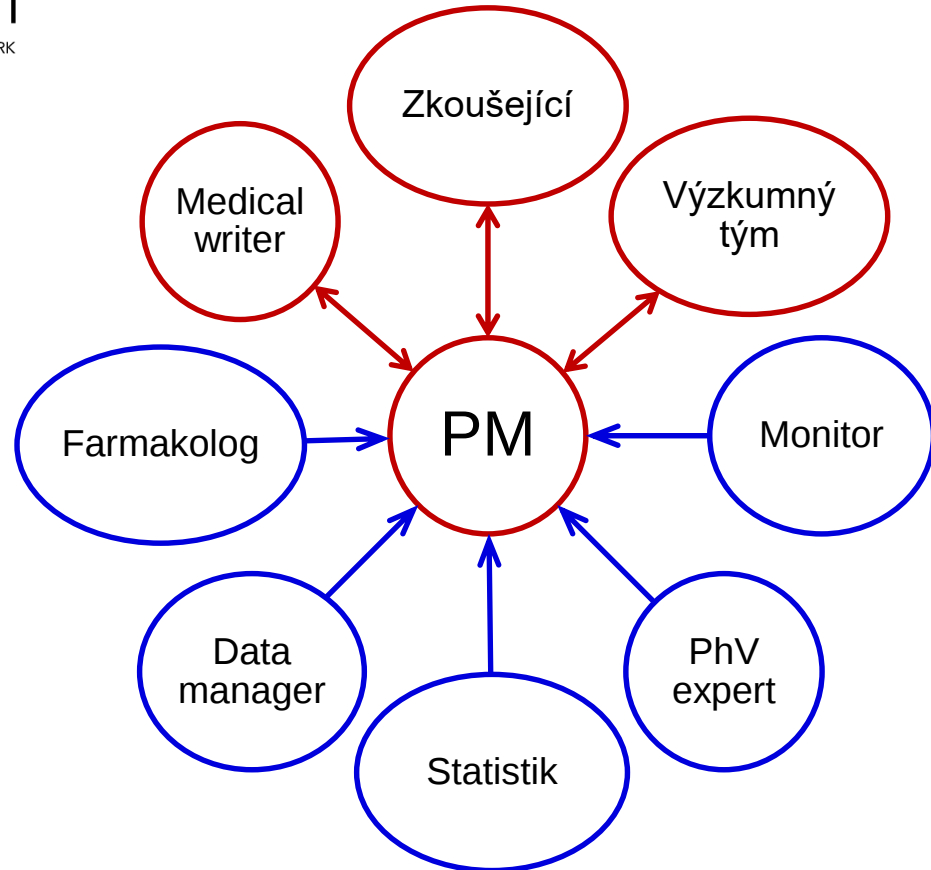
Model spolupráce
ve smečce



Jak se protokol tvoří?



- ✓ Poradenství
- ✓ Vedení projektu
- ✓ Expertiza
- ✓ Šablona protokolu
- ✓ Šablona synopse
- ✓ Medical writer



Věnujte se výzkumu, administrativu delegujte!



info@czecrin.cz
www.czecrin.cz